

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

54

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

**René RONZEAUD**

*Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.*

*Ancien Interne à l'Hôpital de Saint-Denis (Seine).*

Né le 11 février 1912, Au Coudray (Eure-et-Loir).

---

**Essais de Traitement de la Blennorrhagie  
et d'Infections urinaires  
par les Sulfamides et les Sulfones**

TRAVAIL DE L'HOPITAL DE SAINT-DENIS

---

*Président : M. GOUGEROT, Professeur.*

---

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1938



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1938

THÈSE

N° .....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

**René RONZEAUD**

*Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.*

*Ancien Interne à l'Hôpital de Saint-Denis (Seine).*

Né le 11 février 1912, Au Coudray (Eure-et-Loir).

---

**Essais de Traitement de la Blennorrhagie  
et d'Infections urinaires  
par les Sulfamides et les Sulfones**

TRAVAIL DE L'HOPITAL DE SAINT-DENIS

---

*Président : M. GOUGEROT, Professeur.*

---

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1938

# I. — PROFESSEURS

|                                                                            |     |                    |
|----------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------|
| <b>Anatomie</b> .....                                                      | MM. | ROUVIERE.          |
| <b>Physiologie</b> .....                                                   |     | Léon BINET.        |
| <b>Physique médicale</b> .....                                             |     | STROHL.            |
| <b>Chimie médicale</b> .....                                               |     | POLONOVSKI.        |
| <b>Bactériologie</b> .....                                                 |     | Robert DEBRÉ.      |
| <b>Parasitologie et histoire naturelle médicale</b> .....                  |     | BRUMPT.            |
| <b>Pathologie médicale et générale</b> .....                               |     | BAUDOUIN.          |
| <b>Pathologie médicale</b> .....                                           |     | ABRAMI.            |
| <b>Pathologie chirurgicale</b> .....                                       |     | CHEVASSU.          |
| <b>Anatomie pathologique</b> .....                                         |     | N...               |
| <b>Histologie</b> .....                                                    |     | CHAMPY.            |
| <b>Pharmacologie et matière médicale</b> .....                             |     | TIFFENEAU.         |
| <b>Thérapeutique</b> .....                                                 |     | HARVIER.           |
| <b>Hygiène et médecine préventive</b> .....                                |     | TANON.             |
| <b>Médecine légale</b> .....                                               |     | BALTHAZARD.        |
| <b>Histoire de la médecine et de la chirurgie</b> .....                    |     | LAIGNEL-LAVASTINE. |
| <b>Pathologie expérimentale et comparée</b> .....                          |     | FIESSINGER.        |
| <b>Hydrologie thérapeutique et climatologie</b> .....                      |     | CHIRAY.            |
| <b>Clinique médicale</b> .....                                             |     | LOEPER.            |
|                                                                            |     | CARNOT.            |
|                                                                            |     | CLERC.             |
|                                                                            |     | Marcel LABBÉ.      |
|                                                                            |     | LEREBOULLET.       |
|                                                                            |     | NOBÉCOURT.         |
| <b>Hygiène et clinique de la première enfance</b> .....                    |     | H. CLAUDE.         |
| <b>Clinique des maladies des enfants</b> .....                             |     | GOUGEROT.          |
| <b>Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale</b> ..... |     | GUILLAIN.          |
| <b>Clinique des maladies cutanées et syphilitiques</b> .....               |     | LEMIERRE.          |
| <b>Clinique des maladies du système nerveux</b> .....                      |     | CUNEO.             |
| <b>Clinique des maladies infectieuses</b> .....                            |     | GOSSET.            |
| <b>Clinique chirurgicale</b> .....                                         |     | GRÉGOIRE.          |
|                                                                            |     | LENORMANT.         |
| <b>Clinique ophtalmologique</b> .....                                      |     | TERRIEN.           |
| <b>Clinique urologique</b> .....                                           |     | MARION.            |
|                                                                            |     | COUVELAIRE.        |
| <b>Clinique d'accouchements</b> .....                                      |     | JEANNIN.           |
|                                                                            |     | LÉVY-SOLAL.        |
| <b>Clinique gynécologique</b> .....                                        |     | MOCQUOT.           |
| <b>Clinique chirurgicale infantile et orthopédie</b> .....                 |     | OMBRÉDANNE.        |
| <b>Clinique thérapeutique médicale</b> .....                               |     | RATHERY.           |
| <b>Clinique oto-rhino-laryngologique</b> .....                             |     | LEMAITRE.          |
| <b>Clinique thérapeutique chirurgicale</b> .....                           |     | Pierre DUVAL.      |
| <b>Clinique propédeutique</b> .....                                        |     | Maurice VILLARET.  |
| <b>Clinique de la Tuberculose</b> .....                                    |     | BEZANÇON.          |
| <b>Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte</b> .....                |     | MATHIEU.           |
| <b>Clinique cardiologie</b> .....                                          |     | LAUBRY.            |
| <b>Clinique d'Assistance médico-sociale</b> .....                          |     | CROUZON.           |
| <b>Professeurs sans chaire</b> .....                                       |     | HOVELACQUE.        |
|                                                                            |     | MULON.             |
|                                                                            |     | OLIVIER.           |
|                                                                            |     | VERNE.             |

# II. — AGREGES EN EXERCICE

|                                        |                                                 |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>MM.</b>                             | <b>MM.</b>                                      |
| AMELINE ..... Pathologie chirurgicale. | DOGNON ..... Physique.                          |
| BARIETY ..... Pathologie médicale.     | FEY ..... Urologie.                             |
| BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.    | FUNCK ..... Pathologie chirurgicale.            |
| BERNARD (Etienne) Pathologie médicale. | GALLIARD .... Parasitologie.                    |
| BEZANÇON                               | GASTINEL .... Bactériologie.                    |
| (Justin) ..... Hydrologie.             | DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale. |
| BOULIN ..... Pathologie médicale.      | GAYET ..... Physiologie.                        |
| BULLIARD .... Histologie.              | DE GENNES .. Pathologie médicale.               |
| CATHALA .... Pathologie médicale.      | GIROUD ..... Histologie.                        |
| CHEVALLIER... Pathologie médicale.     | HAGU'ENAU.... Pathologie médicale.              |
| COSTE ..... Pathologie médicale.       |                                                 |



## II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.  
 HALPHEN ..... Oto-rhino-laryngologie.  
 HAZARD ..... Pharmacologie.  
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique  
 JOANNON ..... Hygiène.  
 LACOMME ..... Obstétrique.  
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.  
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.  
 LE LONG ..... Pathologie médicale.  
 LEMAIRE ..... Pathologie expérimentale.  
 LEVEUF ..... Pathologie chirurgicale.  
 M<sup>lle</sup> J. LEVY .. Pharmacologie.  
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.  
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.  
 MOLLARET ... Pathologie médicale.  
 MOREAU ..... Pathologie médicale.

MM.  
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.  
 MOUQUIN ..... Pathologie médicale.  
 OBERLING .... Anatomie pathologique.  
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.  
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale.  
 PORTES ..... Obstétrique.  
 RENARD ..... Ophtalmologie.  
 RICHEL ..... Physiologie.  
 SANNIE ..... Chimie biologique.  
 SENEQUE ..... Pathologie chirurgicale  
 TROISIER ..... Pathologie expérimentale.  
 TURPIN ..... Pathologie médicale.  
 VIGNES ..... Obstétrique.  
 WILMOTH .... Pathologie chirurgicale.

## III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.  
 AGLAVE ..... Pathologie chirurgicale.  
 BUSQUET ..... Pharmacologie.  
 CHAILLEY-BERT Physiologie.  
 LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.

MM.  
 LEROUX ..... Anatomie pathologique.  
 PHILIBERT ... Bactériologie.  
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

## IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.  
 ALAJOUANINE.  
 AUBERTIN.  
 BRULÉ.  
 CHABROL.  
 DONZELOT.  
 DUVOIR.  
 LIAN.  
 PASTEUR-VAL-  
 LERY-RADOT.  
 SÉZARY.

Clinique médicale.

MM.  
 BASSET.  
 BROCO.  
 CADENAT.  
 GATELLIER.  
 MOURE.  
 QUENU.  
 SCHWARTZ.  
 VELTER.

Clinique chirurgicale

MM.

ECALLE.  
 METZGER.

Clinique obstétricale.

## V. — CHARGES DE COURS

MM.  
 CHAILLEY-BERT, agrégé .....  
 LEDOUX-LEBARD .....  
 RUPPE .....  
 WEIL-HALLÉ .....

Education physique.  
 Radiologie clinique.  
 Stomatologie.  
 Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

A MA FEMME

*Je dédie ce travail, en témoignage de  
mon affection.*

A MON FILS

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A MES GRANDS-PARENTS

MEIS ET AMICIS

A MES CAMARADES D'INTERNAT

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. GOUGEROT

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.  
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.  
Officier de la Légion d'Honneur.

*Pour le grand honneur qu'il me fait en  
acceptant de présider cette thèse. Hommage  
respectueux de reconnaissance.*

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR P. BLUM

Ancien Chef de Clinique.

Assistant à l'Hôpital Saint-Louis.

Médecin-Chef du Centre Antivénérien à l'Hôpital de St-Denis.

*Qui m'a proposé ce sujet de thèse; qu'il  
veuille bien trouver ici l'expression de ma  
profonde reconnaissance et l'assurance de  
mon entier dévouement.*

A MONSIEUR J. TREFOUEL

*Qui, dans son laboratoire, à l'Institut  
Pasteur, nous a guidé dans nos recherches.  
Témoignage de ma reconnaissance.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

*Stage :*

MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD  
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEJARS (*in memoriam*)  
MONSIEUR LE PROFESSEUR FIESSINGER  
MONSIEUR LE DOCTEUR A. SCHWARTZ  
MONSIEUR LE DOCTEUR HALLE

*Externat :*

MONSIEUR LE DOCTEUR DENICKER  
MONSIEUR LE PROFESSEUR PETIT-DUTAILLIS  
MONSIEUR LE DOCTEUR A. RAVINA

A MES MAÎTRES A L'HÔPITAL DE SAINT-DENIS

MESSIEURS LES DOCTEURS ARCHAMBAUD  
BLUM  
BRALEZ  
DELAFONTAINE

*Témoignage de ma profonde gratitude.*

MESSIEURS LES DOCTEURS DE VADDER  
LARDAT  
PERETTI  
PILLIERE



## INTRODUCTION

La fréquence d'une maladie aussi répandue que la blennorrhagie et l'importance de ses complications qui en font un véritable danger collectif, expliquent l'intérêt que présentent les recherches faites en vue d'obtenir un traitement simple et rapide de cette maladie.

Depuis 20 ans, les méthodes utilisées successivement pour la traiter, ont été en progressant du point de vue de l'amélioration des résultats. La méthode de M. JANET, par les grands lavages au permanganate ou à l'oxyxynure, marque déjà un progrès considérable sur la vétuste méthode du « laisser-couler ».

De même, chez la femme, la désinfection locale et l'électrothérapie amènent à guérison des blennorrhagies qui auraient pu être à l'origine de nombreuses contagions, mais ces méthodes, malgré de bons résultats, ne parviennent pas encore au but désiré : la nécessité d'une instrumentation importante, la difficulté de leur application en gênent, dans bien des cas, la pratique. De plus, elles nécessitent de la part du malade une assiduité, de plusieurs mois parfois, qui est rarement obtenue.

C'est pourquoi on ne pouvait et on ne peut consi-

dérer comme un résultat satisfaisant les cas qui furent, et qui sont encore guéris par ces traitements; aussi, depuis longtemps, des recherches s'avéraient nécessaires qui permettraient d'obtenir, avec un traitement plus simple, moins instrumental, et plus rapide, des résultats plus probants, et surtout plus nombreux.

Comme le but poursuivi précédemment à propos du traitement de la syphilis avait été analogue, ces recherches amenèrent nécessairement à mettre en parallèle le traitement des deux maladies, et puisque la chimiothérapie se révélait efficace dans le traitement de la syphilis, c'est aussi vers la chimiothérapie que s'orientèrent les recherches pour le traitement de la blennorrhagie : ce fut particulièrement l'œuvre de M. JAUSION qui préconisa les dérivés de l'acridine par voie endo-veineuse et obtint des résultats très encourageants.

Mais ce fut surtout aux découvertes faites successivement depuis 1932 et 1935, par les expérimentateurs allemands MM. MIETCH et KLARER, puis G. DOMAGK, et en France, par MM. E. FOURNEAU, J. et Mme J. TREFOUEL, F. NITTL, et D. BOVET que l'on dû la naissance d'une thérapeutique chimique nouvelle anti-bactérienne, dont l'action dans la blennorrhagie s'est montrée particulièrement efficace.

Nous avons essayé, dans cette thèse, d'apporter par quelques observations, notre modeste contribution à l'étude de cette thérapeutique prometteuse.

Nous avons suivi, depuis quatre mois, les malades

à l'Hôpital de Saint-Denis, dans le service de consultations de MM. les Docteurs P. BLUM, J. BRALEZ, et M. LARDAT, que nous remercions de l'accueil bienveillant qu'ils nous ont toujours réservé.

Nous nous contenterons de résumer brièvement l'historique de ce traitement de la blennorragie, et la conception actuelle de l'expérimentation sur laquelle M. J. TRÉFOUEL a eu l'amabilité de nous documenter, pour nous arrêter plus particulièrement sur le rôle, en clinique, des sulfamides et des sulfones dans la thérapeutique de la blennorragie et d'autres infections génito-urinaires non gonococciques.

## HISTORIQUE

### I

Dès 1912, DUHOT préconise le premier, dans la Revue Belge d'Urologie et de Dermatologie, la chimiothérapie, sous l'aspect du 914; mais les effets très inconstants de ce corps le firent rejeter.

Le 2 juin 1925, JAUSION et DIOT exposent leurs essais de chimiothérapie intraveineuse de la blennorragie par les dérivés de l'acridine : ils obtinrent 37 guérisons sur 67 cas traités.

En 1926, l'acridinothérapie est mise au point par JAUSION et DIOT, dans la Presse Médicale du 13 février 1926.

En 1928, JAUSION, PECKER et LENEGRE, associent la gonacrine, le bleu de méthylène et la pyridine en un mélange, qui, à raison d'une injection tous les deux jours, libérerait en un mois, et de façon définitive, une blennorragie.

En 1930, P. BARBELLION fait une étude de mise au point des diverses substances employées dans le traitement de la blennorragie; il s'intéresse particulièrement à la gonacrine et au mercurochrome 220, précédemment étudié par YOUNG.

Or, à ce moment, se place la découverte d'un corps

nouveau, la chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine, qui va changer la direction des recherches; jusqu'ici préoccupées surtout des dérivés de l'acridine, celles-ci vont s'orienter maintenant vers ces composés nouveaux : *les dérivés de la sulfamide* et les corps à action parallèle.

## II

C'est en 1932 que MIETCH et KLARER firent la découverte et l'étude chimique du chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine et ce n'est que trois ans plus tard, en 1935, que DOMAGK eût l'idée d'expérimenter ce produit dans l'infection streptococcique, et découvrit l'action préventive absolument remarquable de ce corps. Dix souris furent infectées par des doses mortelles de streptocoques hémolytiques, puis traitées par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine : toutes guérissent très rapidement. DOMAGK vérifia de même, que l'infection disparaît très vite quand le traitement est précoce.

Ces travaux furent à l'origine d'une chimiothérapie qui, en moins de deux ans, s'est étendue à de nombreuses infections.

Le 23 novembre 1935, M. et Mme J. TREFOUEL, F. NITTI, et D. BOVER rapportèrent qu'ils avaient entrepris une étude systématique des composés azoïques de formule voisine du chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine, et que les substances douées d'une ac-

tivité antistreptococcique renfermaient toutes, à côté de noyaux substitués variés, un fragment identique, qui était, à lui seul, l'élément actif : ce noyau est le para-amino-phényl-sulfamide, ou 1162 F : or, il est incolore.

Dans ses travaux, DOMAGK signalait que le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine efficace in-vivo, était inactif in-vitro. J. TREFOUEL, F. NITTI, D. BOVET observèrent au contraire que le 1162 F. était doué de propriétés bactéricides et bactériostatiques in-vitro sur certaines souches de streptocoques hémolytiques.

Il est également possible, comme l'ont montré BLISS et LONG, de rendre actifs in-vitro certains composés azoïques qui se montraient inactifs contre certaines souches de streptocoques, en les réduisant avec le chlorhydrate de cystéine, qui réalise comme dans le corps humain la dissociation et libère le noyau sulfamidé.

Le para-amino-phényl-sulfamide aurait également une action empêchante contre certaines moisissures.

A la suite d'autres recherches, J. TREFOUEL, F. NITTI, et D. BOVET purent démontrer que le composé azoïque seul ne présentait pas de propriétés thérapeutiques antibactériennes, mais qu'il sensibilisait l'organisme, et qu'il était possible d'obtenir des phénomènes allergiques : soit en sensibilisant l'organisme avec le composant azoïque seul et en utilisant le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine pour provoquer l'injection déchaînante, soit en agissant in-

versement. Les conclusions de ces travaux sont donc les suivantes :

— La qualité de la substance colorante ne joue aucun rôle, et toutes les modifications apportées dans le deuxième noyau n'ont aucune influence sur son action antistreptococcique.

— Par contre, toute modification apportée sur le premier noyau supprime pratiquement cette action antistreptococcique.

— Le 1162 F. possède une action directe in-vitro sur le streptocoque hémolytique.

— Les corps plus complexes, colorants ou non qui ont une action bactéricide in-vivo, en sont tous dérivés, et n'agissent que par coupure dans l'organisme.

— Le 1162 F. est beaucoup moins toxique que les composés colorés.

D'autre part, ces arguments ont été discutés par P. GLEY et A. GIRARD, qui n'ont pas pu vérifier au cours de trois séries d'expériences, l'action antistreptococcique, in-vitro, du 1162 F. et ont simplement noté l'atténuation de virulence des germes, action qu'ils ont observée également avec le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine : ils en concluent donc que, in-vitro, les deux corps agissent parallèlement, c'est-à-dire peu.

Peut-être faut-il en conclure que, comparable à l'action des composés arsenicaux et mercuriels, l'action de ces corps ne se fait pas directement sur les germes, mais par l'intermédiaire de l'organisme dont ils accroissent le système de défense (FELDT, LEVADITI).

Utilisés primitivement dans les infections streptococciques, ces corps furent rapidement essayés sur d'autres germes : le staphylocoque, le colibacille, le méningocoque et le gonocoque.

Les dérivés azoïques ne donnèrent pas de résultats bien concluants; dans la blennorrhagie, LINSER essaie le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine sans succès. Au contraire, le para-amino-phényl-sulfamide est essayé avec succès par BUTTLE, GRAY et STEPHENSON dans la méningococcémie de la souris, et les essais cliniques confirment son action.

En raison des rapports biologiques existant entre méningocoque et gonocoque, il était logique d'expérimenter sur celui-ci l'action du 1136 F. et des autres dérivés. Mais la difficulté d'obtenir au laboratoire une infection gonococcique virulente, d'évolution constante, empêcha pendant longtemps l'étude expérimentale, et c'est à la clinique que l'on a demandé les premiers résultats.

P. DUREL, en France, DEES et COLSTON, à Baltimore, obtinrent les premiers des résultats très satisfaisants avec le para-amino-phényl-sulfamide.

F. A. REUTER étudia son action dans le traitement des affections génito-urinaires et publia, en Mai 1937, ses résultats sur 100 cas d'urétrite masculine.

Depuis le mois d'août 1937, l'action du para-amino-phényl-sulfamide dans la blennorrhagie fut reconnue par P. DUREL, R. BENDA et M. PALAZZOLI, BRULÉ et HILLEMAND, expérimentée par C. LEVADITI et A. VAISMANN en France. En Angleterre, des travaux étaient

publiés par A. J. COKKINIS, R. ROPER, D. ERSKINE, et A. G. JOHNSON. En Amérique, par DEES et COLSTON, E. G. BALLENGER, F. A. REUTER.

RUSSEL D. HERROLD, rapporta des résultats peu favorables peut-être parce qu'il employa des doses trop faibles.

En Allemagne, O. GRÜTZ et H. FELKE expérimentèrent un dérivé étudié par DOMAGK, le D. B. 90; R. L. MAYER signale que le remplacement de l'amine du 1162 par un nitro  $\text{NO}_2$  augmente l'activité antistreptococcique; ainsi sont obtenus des dérivés nitro-phényl-sulfamidés, aujourd'hui abandonnés à cause de leur toxicité.

Enfin des corps nouveaux sont étudiés et expérimentés : en Angleterre par BUTTLE et ses collaborateurs; en France, par M. et Mme J. TREFOUEL, F. NITTI et D. BOVET qui mirent au point de nouveaux corps sulfonés ou sulfurés, dont les propriétés antistreptococciques paraissent supérieures à celles du 1136, et la toxicité moindre.

## COMPOSITION CHIMIQUE

A l'heure actuelle, nous pouvons donc retenir parmi les corps employés dans la thérapeutique, les produits suivants :

### A) LES AMINO-PHÉNYL-SULFAMIDES :

1) Le para-amino-phényl sulfamide ou 1162 F, dont la formule est la suivante :



soluble à 0,8 % ; on l'emploie per os, sous forme de comprimés à 0 gr. 50 ou 0 gr. 30.

2) Parmi ses dérivés colorés, nous trouvons le chlorhydrate de 4' sulfamido-2, 4-diamino-azobenzol.

3) Parmi les dérivés non colorés :

— le dérivé benzylé :

benzyl para-amino-phényl-sulfamide ou 46 R. P. insoluble,

— et un composé plus complexe très soluble : le 40 R. P.

B) LES NITRO-PHÉNYL-SULFAMIDES : Ont été abandonnés à cause de leur toxicité.

C) LES SULFOXYDES : Parmi lesquels nous trouvons le 4 nitro-4' amino-diphényl-sulfoxyde ou 62 préparé

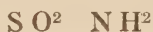
par M. GIRARD et signalé comme le plus actif dans la blennorrhagie expérimentale par M. LEVADITI et VAISMANN.

D) LE D. B. 90 : Publié par G. DOMAGK est une di-sulfamide : il a été abandonné en raison des névrites toxiques qu'on lui a imputées.

E) LES SULFONES : Parmi lesquels le plus employé actuellement est le di (para-acétylaminophényl) sulfone ou 1399 F. dont la formule est la suivante :



dans laquelle on ne trouve plus le groupement



ce qui montre qu'il s'agit bien d'un corps très différent des précédents; il est presque insoluble dans l'eau.

Ces corps sont peu toxiques au laboratoire (M. FOURNEAU, HALPERN et MAYER) : des doses de 10 grammes par kilo de 46 R. P. sont bien tolérées par le cobaye et la souris. Il en est de même pour le 1399.

MARSHALL, EMERSON et CUTTING ont étudié l'absorption et l'élimination de la para-amino-phényl-sulfamide :

De leurs travaux il ressort que ce corps passe très vite dans le sang, même lorsqu'il est donné uniquement par voie buccale. On le retrouve aussi dans le liquide céphalo-rachidien.

Environ 80 % du produit s'élimine par l'urine, soit tel, soit sous forme de conjugué.

Lorsque le produit est donné à doses rapprochées, le taux dans le sang augmente, et d'autre part, on retrouve le corps pendant quelques jours après la dernière administration, mais la majeure partie est éliminée au bout de 24 heures.

Ceci indique donc qu'il faudra donner une dose forte au début pour obtenir un taux de concentration convenable que l'on entretiendra par des doses moins fortes.

## ETUDE CLINIQUE

Les résultats très satisfaisants obtenus par l'expérimentation au laboratoire des sulfamides et des sulfones dans le traitement des infections, ont amené de nombreux praticiens à expérimenter ces corps en clinique.

Nous avons vu rapidement quels furent les promoteurs de cette thérapeutique en ce qui concerne les infections génito-urinaires et la blennorrhagie en particulier.

Nous allons étudier ici les résultats obtenus jusqu'à ce jour.

DEES et COLSTON, dans leur première statistique déclarent : « actuellement, nous avons traité 47 cas de différentes variétés d'infections gonococciques du tractus génito-urinaire, et, dans 36 cas, les gonocoques et le pus urétral disparurent en moins de 5 jours. Dans cinq cas, les symptômes subjectifs cessèrent complètement. Les sécrétions urétrales diminuèrent sensiblement, mais les gonocoques étaient toujours présents. Dans trois cas, le médicament ne donna aucun résultat apparent; les symptômes persistèrent, il n'y eût pas de diminution des sécrétions et de nombreux gonocoques étaient visibles. Dans trois cas, le médicament donna une prompte amélio-

ration, mais comme le traitement fut suspendu, l'infection reprit : dans deux de ces cas, les troubles disparurent au cours du second traitement par l'amino-phényl-sulfamide. »

P. DUREL publie, en novembre 1937, une étude de 100 cas d'urétrites aiguës ou subaiguës, 33 cas d'urétrites prolongées chez l'homme, et 50 cas de blennorragies chez la femme, traités exclusivement par le 1162 F, à l'exclusion des soins locaux, mais en conservant le régime classique.

Sur les cent cas d'urétrites aiguës ou subaiguës, il a obtenu :

- 66 beaux résultats,
- 19 résultats comparables à ceux obtenus généralement avec les grands lavages,
- 15 résultats médiocres ou nuls.

Il signale un cas d'épididymite, survenu chez un malade traité en 7 jours, qui avait paru guéri et s'était abstenu de soins pendant quinze jours.

Dans l'urétrite prolongée : sur 33 cas, 18 bons résultats, 12 résultats moyens et 3 échecs.

Chez 50 femmes blennorragiques, l'auteur a obtenu :

- 1) pour 12 cas d'urétrites : 7 bons résultats, 5 nuls;
- 2) pour 2 salpingites : une légère amélioration qui ne peut être retenue;
- 3) pour 36 cas de cervicites, surtout endo-cervicites purulentes, 26 bons résultats, 10 résultats douteux ou nuls.

L'auteur déclare également que l'association du

para-aminophényl-sulfamide aux grands lavages amène dans 80 % des cas, la disparition des gonococques et la cessation de l'écoulement au cours de la première semaine; de plus, le traitement ne dépasse guère quinze jours. Dans 5 % des cas, le résultat n'est obtenu qu'au bout d'un mois. Enfin, dans 15 % des cas, l'adjonction de 1162 aux lavages ne modifie guère l'évolution d'une blennorrhagie traitée seulement par la méthode de JANET.

E. TANT, sur 14 cas, obtient l'arrêt de l'écoulement 3 fois après un jour de traitement, une fois après 3 jours, 3 fois après quatre jours, une fois après 5 jours, 6 fois en moins de 9 jours.

REUTER publie 37 guérisons sur 40 urétrites récentes, et 53 guérisons sur 60 urétrites anciennes.

H. ORR, sur 104 cas traités, obtient 91 guérisons en moins de quinze jours; il a également traité 30 femmes et a obtenu 26 guérisons.

MM. BENDA et PALAZZOLI rapportent :

- 6 échecs sur 9 cas d'urétrites traitées par le 1162 employé seul, à la dose de 3 grammes par jour;

— 16 guérisons et 4 échecs sur 20 cas traités par le 1162 associé aux lavages.

R. D. HERROLD emploie des doses faibles; il rapporte, sur 12 cas d'urétrites chroniques, 10 guérisons entre une et trois semaines.

Les sulfones ont été préconisées par M. le Professeur Agr. HEITZ-BOYER et des résultats ont déjà été publiés par MM. PALAZZOLI et D. BOVET, qui obtiennent :

— Avec le 1399 employé seul : 10 guérisons en une à trois semaines, sur 16 cas traités.

— Avec le 1399 associé aux lavages : 14 guérisons sur 20 cas traités par 3 grammes de sulfone, 22 guérisons sur 26 cas traités par 2 grammes.

Nous citerons plus loin des résultats obtenus par G. GRÜTZ qui utilise un composé étudié par G. DOMAGK.

M. MILIAN signale les résultats merveilleux que donne le « 62 » expérimenté par M. LEVADITI et A. VAISMANN et employé dans deux cas d'endométrites purulentes, améliorés en une semaine, et dans deux cas d'urétrites blennorragiques chez l'homme où l'écoulement et le gonocoque disparurent en 48 heures.

Nous avons utilisé pour les 15 malades dont nous publions les observations, 3 de ces corps, dont 2 sulfamides : le 46 R. P., le 1136 F., et un sulfone : le 1399 F, qui nous ont permis d'obtenir les résultats suivants :

1) Dans trois cas d'urétrites simples non gonococciques, nous avons obtenu trois guérisons en 8 à 14 jours, avec le 46 R. P., le 1136 et le 1399.

2) Dans un cas d'urétrite non gonococcique compliqué de cystite, nous avons obtenu la guérison en huit jours avec le 1136.

3) Dans neuf cas d'urétrites gonococciques récentes, nous avons obtenu :

avec le 1136 seul : 2 guérisons en 6 et 14 jours,

2 guérisons incomplètes en 3 semaines après rechute.

avec le 1136 associé aux lavages : une amélioration par  
adjonction aux grands lavages,  
2 guérisons en deux mois.

avec le 1399 seul : une guérison en 18 jours.

associé aux lavages : une amélioration en 3 semaines.

4) Dans un cas d'urétrite gonococcique compliquée  
de cystite, nous avons obtenu la guérison en 10 jours  
par le 1136.

5) Dans un cas de blennorragie chronique chez la  
femme, nous avons obtenu une amélioration avec le  
1136.

Nous avons observé chez deux malades des signes  
d'intolérance passagère.

Nous devons ajouter que ce traitement a été préco-  
nisé sur des sujets ne présentant pas d'autre tare  
physiologique que l'infection génito-urinaire dont ils  
étaient atteints; nous les avons suivis régulièrement  
et avons cherché à obtenir pour chacun l'optimum de  
résultats, tout en surveillant sa sensibilité vis-à-vis de  
cette chimiothérapie.

## MECANISME DE L'ACTION DE CES DÉRIVÉS DANS LA BLENNORRAGIE

Chez tous les malades que nous avons suivis, la première conséquence du traitement a été la diminution de l'écoulement, puis l'éclaircissement des urines. Chaque fois que le traitement évolue favorablement, cet éclaircissement est précoce et précède presque toujours la disparition des gonocoques; et, dans tous les cas où nous avons trouvé une persistance de l'écoulement, alors que les gonocoques avaient disparu, le traitement par les dérivés sulfamidés ou sulfonés se montra impuissant à guérir seul cet écoulement; nous avons alors, pour obtenir la guérison, été obligés de terminer le traitement par les grands lavages au permanganate, à l'oxycyanure, ou au nitrate d'argent.

D'autre part, des auteurs ont signalé que, quand ils avaient employé l'un des dérivés de la sulfamide faiblement actif, ou prescrit à des doses insuffisantes, et qu'ils voulaient, pour parfaire le traitement, utiliser un composé plus actif, ou donner des doses plus fortes, la guérison était beaucoup plus rarement obtenue que dans les cas neufs.

La question se pose de savoir comment agissent ces dérivés sur le gonocoque.

Nous avons vu, au sujet de l'élimination, que 80 % au moins du produit s'élimine par les urines. Est-ce par cette voie que se fait la stérilisation ? Mais comment expliquer alors les guérisons obtenues dans les cas de blennorragies chez la femme et dans les cas de rhumatismes gonococciques (M. BRULÉ et HIL-LEMAND) dans les autres infections, et en particulier dans les streptococcies et les méningites, soit à streptocoques, soit à méningocoques ?

Ces considérations nous font supposer que les sulfamides et les sulfones agissent par voie sanguine seule, ou par voies sanguine et urinaire associées.

Il serait important, pour le démontrer, de rechercher le pouvoir bactéricide des urines de malades traités par ces corps.

Ces composés agissent-ils directement sur les germes ? M. J. TREFOUEL, F. NITTI et D. BOVET ont réalisé in vitro des expériences qui tendraient à démontrer le pouvoir bactéricide direct des sulfamides. Mais les résultats de ces expériences, d'une part, ont été discutés par M. GIRARD et GLEY, d'autre part, montrent que ces sulfamides n'ont pas un pouvoir bactéricide suffisant pour expliquer l'action de tout premier ordre obtenue par l'expérimentation sur l'animal.

Aussi, d'autres auteurs (C. LEVADITI et A. VAISMANN, H. FELKE) ont-ils pensé que ces corps agissent soit en augmentant les moyens de défense de l'organisme contre les infections, soit en paralysant les germes.

Le pouvoir bactériostatique de la sulfamide a en effet été constaté *in vitro*.

Nous pouvons donc dire qu'à l'heure actuelle, la question est loin d'être résolue, qu'il s'agisse de l'action sur le gonocoque, ou de l'action sur le streptocoque.

Bactériologiquement, il est intéressant de suivre les divers temps de l'action de ces corps sur le gonocoque : Nous avons pu observer, par des examens de lames successifs, qu'au début du traitement, le nombre des gonocoques diminuait, et même, souvent, ils disparaissaient, puis quelques jours plus tard, nous retrouvions des gonocoques altérés, des formes atypiques, et, enfin, la lyse microbienne.

M. DUREL, cite dans sa communication du 4 novembre 1937 à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, l'évolution cyto-bactériologique observée par M. GALLIX chez des malades traités régulièrement par le para-amino-phénylsulfamide. Il s'agissait d'urétrites aiguës récentes, ou de poussées aiguës chez des malades présentant une urétrite chronique :

« Si l'urétrite date de moins de 48 heures, les polynucléaires sont en abondance particulière, ils n'ont subi aucune altération, leur contour est net, leur protoplasme homogène très clair, non vacuolisé, les masses nucléaires sont intactes.

Dans cet étalement, il n'y a pratiquement pas de cellules épithéliales, on trouve de très nombreux gonocoques qui sont presque tous intracellulaires. Si l'écoulement date de plus de 48 heures, il y a encore

des polynucléaires, mais il s'y ajoute des cellules plates qui sont en nombre variable, selon l'ancienneté de l'urétrite : en effet, selon l'âge, la proportion des cellules par rapport aux polynucléaires augmente sans dépasser cependant 10 % du nombre de ceux-ci, même quand l'urétrite dure plus de 4 mois.

Au cours de la première semaine, chez les malades traités, on assiste à l'évolution suivante : cliniquement, la goutte prend le type muco-purulent, et cette expression se trouve, du point de vue cyto-bactériologique, correcte. Il y a une abondance très grande de mucus, presque plus de polynucléaires et d'assez nombreuses cellules polygonales isolées ou par groupes de 3 ou 4 qui témoignent du processus permanent de régénération de l'urètre et qui se distinguent nettement des placards que l'on peut observer dans la blennorrhagie traitée localement par des médicaments irritants. Ceci nous paraît un point important à signaler.

Généralement, on ne trouve plus de gonocoques à cette période, et s'il y en a encore, ils sont rares et seulement extracellulaires. Il est exceptionnel d'en trouver d'intracellulaires.

Au cours de la deuxième semaine, il n'y a, le plus souvent, qu'une vague humidité au méat, qui correspond à la formule suivante : mucus et quelques cellules, comme précédemment. Il n'y a pratiquement pas de polynucléaires, pas de gonocoques, et pas de germes secondaires. Enfin, assez souvent, au cours de la deuxième semaine, il y a encore quelques filaments

formés de petits amas de mucus dans lesquels on peut retrouver quelques polynucléaires isolés et quelques rares éléments épithéliaux. »

En résumé, l'étude cyto-bactériologique permet de mettre en évidence la disparition relativement rapide des gonocoques, avec, quelquefois, une première disparition passagère, l'absence de signes de souffrance de l'épithélium urétral et l'absence de germes secondaires.

## ACCIDENTS

Au laboratoire, les sulfamides et les sulfones se sont montrés peu toxiques vis-à-vis de l'animal et n'ont provoqué aucun accident.

Cependant, au point de vue clinique, quoique d'administration récente, ces divers composés ont déjà donné lieu à de nombreuses publications relatant, tant les incidents et accidents graves qui leur sont imputés, que leurs contre-indications.

Dans deux de nos observations (VI et IX), nous avons signalé des incidents légers et fugaces : cyanose des lèvres contrastant avec la pâleur de la face, quelques troubles digestifs, et dans l'observation IX, une albuminurie légère transitoire. Nous pouvons classer ainsi les incidents auxquels a donné lieu cette thérapeutique.

1) La céphalée est fréquente, passagère. Elle s'accompagne souvent d'asthénie et de somnolence, d'une fatigabilité spéciale qui peut être très marquée, surtout chez les malades qui continuent leur travail. Cet état n'a pas été observé, d'ailleurs, chez les malades alités. Ces phénomènes surviennent en général vers la fin de la première semaine de traitement.

— La cyanose est un incident que nous considérons avec plus d'intérêt : elle a pu revêtir, dans certains

cas, un aspect alarmant. Elle est localisée aux lèvres, au sillon gingivo-labial, aux ongles, et souvent on la retrouve au niveau du gland. A la face, elle contraste avec la pâleur du visage, que l'on ne trouve que dans cet accident.

— Les phénomènes digestifs peuvent revêtir des aspects divers : un cas d'ictère a été signalé; ictère bénin cédant avec l'arrêt du traitement. Le plus souvent, il s'agit de douleurs gastriques avec lenteur de la digestion et état nauséeux.

— Les lésions rénales ont été rarement observées : dans le cas de notre malade, nous avons trouvé une albuminurie légère sans cylindrurie, avec un taux d'urée sanguine normal (0 gr. 32) et qui cessa rapidement. M. G. LÉVY cite le cas d'un jeune homme de 22 ans, atteint de blennorragie aiguë, traitée par 3 gr. de 1136 F pendant 4 jours, et qui présenta le 5<sup>e</sup> jour : oligurie (150 gr. par jour), albuminurie, cylindrurie. Les phénomènes aigus ont persisté pendant 4 jours. Tout était rentré dans l'ordre le huitième jour.

— Les éruptions sont plus fréquentes; nous n'en avons pas observé dans les cas que nous publions. Elles se présentent suivant le type de l'érythème du 9<sup>e</sup> jour : éruption à type morbilliforme ou scarlatini-forme, plus intense sur les bras et les cuisses; elle peut s'accompagner de température et d'asthénie; elle cesse rapidement si l'on suspend le traitement, mais son évolution n'est pas influencée par la continuation du traitement.

Des cas d'érythèmes purpuriques ont été également signalés, de même que l'urticaire, pouvant quelquefois revêtir l'aspect d'œdème de Quincke.

H. ORR a observé 6 cas d'éruptions pour lesquels il invoque l'action du soleil (ces 6 malades se seraient exposés au soleil et présentèrent ensuite une éruption du type urticarien sur la face et sur les mains).

O. GRÜTZ a observé 7 cas d'éruptions, dont quelques-uns avec fièvre.

Les incidents sont donc pour la plupart bénins; ils rétrocedent toujours avec l'interruption du traitement.

2) Il n'en est pas de même pour les accidents beaucoup plus graves, mettant en jeu la vie du malade, et qui ont pu être imputés à cette thérapeutique.

En premier lieu, nous citerons les accidents graves de sulfhémoglobinémie et de méthémoglobinémie qui ont été observés par les praticiens anglais et américains surtout.

PATON et EATON relatent 8 de ces accidents :

— Dans 3 cas de sulfhémoglobinémie, le para-amino-benzène-sulfamide avait été administré en même temps qu'une dose de sulfate de magnésie.

— Dans un cas de sulfhémoglobinémie et dans 4 cas de méthémoglobinémie, il n'y avait pas eu absorption de sulfates alcalins.

Ces accidents qui n'ont pas été signalés en France, nous paraissent dûs à l'absorption de doses trop élevées de sulfamide, et surtout au manque de sur-

veillance médicale de ces malades pendant la durée du traitement.

PATON et EATON conseillent pour traiter ces accidents graves, l'association de la respiration en milieu oxygéné sous pression, et des transfusions sanguines.

A. M. HARVEY a signalé 3 cas de grandes anémies curables.

P. C. BUCY a observé, avec le D. B. 90 à la dose de 0 gr. 30, un cas de névrite optique toxique chez une fillette de 16 ans. Le D. B. 90, d'ailleurs, a montré dans bien des cas ces effets toxiques.

Nous voulons insister plus particulièrement sur 4 cas d'agramulocytose, rapportés :

1) Par BORST, après un traitement avec le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine.

2) Par A. MODEL, au cours d'un traitement par la sulfamide.

3) Par C. J. YOUNG qui publie un cas mortel chez un malade traité pendant 18 jours par 3 grammes par jour de sulfamide. Ce malade, d'ailleurs, avait également pris des barbituriques.

4) Enfin, le cas le plus récent vient d'être publié par MM. TOURAINE et BAUDOUIN. Le malade était atteint d'urétrite blennorragique et de chancre syphilitique. Il fut traité successivement par les arsénicaux, le bismuth, et le para-amino-phényl sulfamide, avant de présenter l'agramulocytose qui, heureusement, ne fut pas mortelle.

Nous voyons par ces exemples, que la chimiothérapie antigonococcique n'est pas à l'abri de cette grave

complication, l'agranulocytose, qui a déjà été signalée d'ailleurs, avec nombre d'autres chimiothérapies.

Il faut reconnaître, d'ailleurs, que ces 4 cas, qui ne peuvent être entièrement imputés à la sulfamide, sont heureusement une exception très rare, en les comparant au nombre de malades traitées par cette chimiothérapie, tant en ce qui concerne la blennorragie que que les autres infections.

Pour terminer cette question des accidents dûs à la sulfamide, nous rappellerons une statistique publiée par P. DUREL sur 212 malades traités :

|                                        |      |
|----------------------------------------|------|
| Eruptions .....                        | 6 %  |
| Céphalée et asthénie .....             | 15 % |
| Cyanose .....                          | 2 %  |
| Troubles digestifs .....               | 6 %  |
| Obligations de cesser le traitement .. | 4 %  |

MM. BOCAGE et Ch. MOTZ sont plus circonspects; ils signalent que la moitié des malades traités présentèrent des accidents d'intolérance.

Dans nos observations, nous n'avons eu que 13 % d'intolérance, et les accidents dans les deux cas que nous avons vus, furent bénins et passagers. Nous avons cependant remarqué, dans ces deux cas, que l'influence du traitement sur l'évolution de la maladie fut particulièrement rapide.

La même remarque fut faite par tous les praticiens qui observèrent des accidents.

Et, d'autre part, dans deux cas, où le 1136 fut très

bien toléré, pendant 20 jours à la dose de 4 grammes par jour, les malades n'ont pas tiré un grand bénéfice du traitement.

Faut-il en conclure que les deux actions, thérapeutique et toxique sont parallèles ? Il est impossible actuellement de le préciser, mais cependant, nous avons déjà fait remarquer que les accidents observés, dans bien des cas, étaient plus des accidents de sensibilité que des accidents toxiques.

La pathogénie de ces accidents est encore difficile à établir :

— les auteurs anglo-saxons attribuent ces accidents à la sulfhémoglobinémie ; pour H.-E. ARCHER et G. DISCOMBE, elle résulterait de la production d'hydrogène sulfuré au niveau du colon : ces auteurs conseillent donc de lutter contre les fermentations intestinales, d'éviter les aliments contenant du soufre et les purgatifs salins.

Des examens spectroscopiques du sang ont été répétés et pour certains auteurs, la cyanose observée en clinique correspondrait à un taux de 30 % de méthémoglobine. Pour d'autres, au contraire, il n'y aurait aucun rapport entre le taux d'hémoglobine substituée et les accidents.

Il a été signalé également que cette thérapeutique favoriserait la rétention uréique : nous avons pratiqué des dosages répétés de l'urée dans le sang de nos malades, pendant le traitement. Nous n'avons observé aucune modification.

— Pour d'autres auteurs, enfin, il s'agirait de phé-

nomènes d'acidose, et la baisse de réserve alcaline serait fréquente au cours des accidents observés.

De ces quelques hypothèses, il résulte qu'actuellement l'étude de la pathologie de ces accidents est encore incomplète.

Mais cependant, elle nous permet de conclure en préconisant des conseils thérapeutiques :

1) les sulfamides et les sulfones ne seront utilisés que chez des sujets ne présentant aucun signe de déficience organique; c'est-à-dire que nous nous abstenons de la prescrire chez les malades porteurs de lésions hépatiques ou rénales, de même chez les anémiques et les sujets fatigués.

2°) le malade devra être régulièrement surveillé au moins deux fois par semaine.

3) les aliments contenant du soufre, et les aliments qui donnent des fermentations intestinales seront exclus du régime.

4) les sulfates alcalins devront être évités pendant la durée du traitement.

5) au premier incident, il faudra interrompre le traitement, ou, tout au moins, répéter les examens de sang : temps de saignement, temps de coagulation, spectroscopie, formule sanguine, craindre, à la diminution du taux des polynucléaires, l'apparition d'une agranulocytose, rechercher l'atteinte rénale.

## POSOLOGIE

Dans tous les cas, nous avons ordonné l'administration du médicament per os, les composés étudiés étant, pour la plupart, à peu près insolubles; et, d'autre part, en raison de leur diffusion rapide dans l'organisme (MARSHALL, EMERSON, CUTTING), il est inutile de rechercher l'introduction par injections tant sous-cutanées qu'intraveineuses.

Mais la question la plus difficile à résoudre concernant l'administration de cette médication, est celle de la dose.

En effet, comme nous avons vu, ces composés sont très peu toxiques au laboratoire et, en clinique, ils ont été administrés, en particulier dans certains cas de méningites à streptocoques, surtout par des praticiens américains, à des doses très élevées, de l'ordre de 10 à 12 grammes par jour, et souvent pendant plusieurs jours, sans provoquer d'incidents.

D'autre part, des doses relativement faibles peuvent déterminer des incidents et même des accidents graves.

Dans notre observation X, le malade reconnaît lui-même ne pas avoir pris régulièrement ses comprimés, et cependant il a fait une légère albuminurie, avec cyanose. M. G. LÉVY signale un incident assez

grave survenu à un malade après l'absorption de deux comprimés de 0 gr. 50 de 1162.

D'après ces faits, il semble qu'en dehors des accidents dûs à l'accumulation du médicament dans le sang résultant de fortes doses prolongées, il faille faire une grand part à la tolérance, éminemment variable avec les individus. Nous avons étudié cette question de la tolérance vis-à-vis de cette chimiothérapie.

Il faut cependant reconnaître que cette thérapeutique est trop récente encore et son expérimentation en clinique n'a pu être suffisante pour établir une règle.

POSOLOGIE DU 46 R. P. : Nous avons ordonné le 46 R. P., à la dose de 1 gr. 50 par jour, laquelle a très bien été tolérée par notre malade, pendant huit jours.

POSOLOGIE DU 1136 F : Pour le 1136, nous avons utilisé de préférence les doses élevées pour les cas où nous le laissons agir seul. Nous avons suivi la méthode préconisée par DEES et COLSTON dans les observations : IX, XI et XII.

DEES et COLSTON préconisent d'administrer le 1136 sous la forme de comprimés à 0 gr. 30, à la dose de :

- 4 gr. 80 pendant deux jours, en 4 prises par jour,
- 3 gr. 60 pendant 3 jours,
- 2 gr. 40 pendant 8 à 10 jours.

Cette méthode permet d'obtenir un taux suffisant de sulfamide dans l'organisme, dès le début du traitement, taux entretenu par des doses décroissantes, mais fréquentes.

Dans notre observation II, qui nous a donné un très bon résultat, nous avons utilisé la même dose initiale, mais les doses suivantes ne furent que de 2 gr. 40 par jour.

Nous avons utilisé la dose de 4 grammes par jour dans les observations III, IV, V, VI, VII, VIII, X.

Dans l'observation III, 4 grammes par jour pendant 3 jours en 4 prises de deux comprimés à 0 gr. 50, puis 3 gr. par jour, pendant 10 jours.

Au total, 13 jours de traitement.

Dans l'observation VII, 4 gr. par jour pendant 10 jours, puis 3 gr. pendant 3 jours.

Au total 13 jours de traitement par le 1136 seul.

Dans les observations V et X, nous avons administré le 1136 seul, pendant 20 jours, à la dose de 4 gr. par jour, et cela sans aucun incident. Il faut reconnaître que dans ces deux cas, malgré une dose forte régulièrement entretenue, la guérison a été relativement longue à obtenir, et n'a été définitive qu'après les grands lavages au permanganate.

Nous avons préconisé la dose de 3 grammes par jour dans les observations IV, VI, et VIII, respectivement pendant 8, 10, 10 jours. Nous noterons que, dans l'observation VI, le malade a présenté au dixième jour, quelques signes d'intolérance; et ce malade a guéri rapidement.

E. TANT rapporte 14 observations de cas traités par la méthode de DEES et COLSTON.

H. ORR, en octobre 1937, publie des résultats par-

ticulièrement brillants, obtenus avec la posologie suivante :

- 4 gr. 80 par jour, les 4 premiers jours en 4 prises,
- 2 gr. 40 par jour, les 4 jours suivants,
- 1 gr. 20 par jour, les 7 jours suivants.

Et il insiste particulièrement sur la nécessité d'absorber une grande quantité de boisson.

A. J. COKKINIS, après étude de 150 cas de blennorragies, fixe la posologie suivante, chez un adulte jeune, porteur d'une blennorragie aiguë :

- 4 à 5 grammes par jour, pendant 8 jours en 4 prises.
- 3 grammes par jour, pendant 8 jours.
- 1 gr. 50 par jour, pendant 8 jours.

Il ne dépasse jamais 3 grammes par jour chez les malades âgés ou fatigués, de même que dans les blennorragies chroniques, et les urétrites, cystites et prostatites non gonococciques.

Il déclare que le traitement doit être suivi au moins huit jours, au plus quinze jours ou trois semaines.

F. A. REUTER obtient 90 % de résultats rapides et satisfaisants sur 40 malades soignés à des doses de 2 gr. 60 par jour.

HERROLD, dans les urétrites aiguës, ne dépasse pas la dose de 2 gr. 40 par jour, et dans les urétrites chroniques la dose de 2 gr. 70.

M. P. DUREL, à la séance du 4 novembre 1937 de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, se basant sur 171 cas de blennorragies chez l'homme et

69 chez la femme, fixe la posologie suivante, en utilisant comme seule thérapeutique, le para-amino-phényl-sulfamide :

- 4 gr. par jour pendant la première semaine;
- 3 gr. pendant la seconde semaine.

Eventuellement, après quelques jours de repos, 2 à 3 gr. par jour pendant 7 à 10 jours.

Cet auteur se base sur les considérations pharmacologiques que nous avons exposées plus haut, pour commencer par une dose assez forte, mais, « à des doses de 5 à 6 grammes par jour, dit-il, on note de la céphalée dans au moins la moitié des cas.

Les résultats sont très brillants. En fait, on ne gagne que quelques jours dans le traitement et quelques unités dans le pourcentage. Les risques ne nous paraissent pas conseiller 5 grammes pour le début dans une maladie comme la blennorrhagie qui doit être soignée sans risques pour le malade ». Il reconnaît d'autre part « qu'à la dose de 3 grammes par jour, il y a peu d'accidents, mais en traitement exclusif cette dose paraît insuffisante ». Il insiste sur la durée du traitement qu'il fixe à 14 jours. C'est également la durée préconisée par DEES et COLSTON (13 à 15 jours).

Dans nos observations III, VII, XI et XII, nous avons également observé cette durée.

M. R. BENDA et M. PALAZZOLI reconnaissent que les doses thérapeutiques de 3 grammes sont bien tolérées, mais peu actives.

Dans la blennorrhagie ancienne, et dans les uré-

trites non blennorragiques, il nous semble que des doses de 3 grammes par jour seraient suffisantes (observations VIII et XIII).

POSOLOGIE DU 1136 ASSOCIÉ AUX LAVAGES. — Jusqu'ici, nous n'avons parlé que des cas où la sulfamide était employée seule. Mais il faut remarquer que bien souvent, cette thérapeutique unique ne parvient pas à guérir complètement le malade : il persiste un léger écoulement non gonococcique sous forme d'une goutte ou même quelquefois seulement un suintement du canal, avec urines louches, ou claires avec filaments dans le premier verre. Si, à ce moment, on associe, ou on substitue à la sulfamide, la thérapeutique par les grands lavages au permanganate à 0,10 ou 0,15/1.000, ou à l'oxyxyanure, la guérison survient rapidement (observation IV, V, IX, X, XV). De nombreux praticiens ont obtenu ainsi, par l'association du traitement local au traitement par la sulfamide, des résultats de tout premier ordre.

En France, M. R. BENDA et D. PALAZZOLI ont préconisé cette thérapeutique qui leur aurait donné 80 % de guérisons rapides, et, d'autre part, ce moyen permettrait, disent ces auteurs, d'éviter un double inconvénient : d'une part, la toxicité des doses fortes, indispensables pour amener la guérison, d'autre part, l'inefficacité des doses faibles quand elles doivent être employées seules.

En Angleterre, D. ERSKINE, A. G. JONSON, V. E. LLOYD d'une part, H. HANSCHALL, O'HAULON, O. J.

MORTON WHIBY d'autre part, préconisent cette méthode.

Comment doit-on associer les grands lavages et la sulfamide ? Il est évident, pour beaucoup d'auteurs, que les deux traitements doivent être institués simultanément, le 1136 étant ordonné à la dose de 3 grammes par jour; la guérison survient dans 40 % des cas, en moins de trois semaines (P. DUREL).

D'autre part, une blennorrhagie traitée par le 1136 F seul pendant 3 semaines et qui ne sera pas définitivement guérie (goutte amicrobienne, filaments dans les urines) nous paraîtra justiciable du traitement par les grands lavages au permanganate à 0,10 ou 0,15/1000, ou à l'oxycyanure de mercure, à 1/4.000.

Enfin, certains auteurs ont préconisé l'association de la para-amino-phényl-sulfamide, soit à la pyrétothérapie (E. G. BALLENGER, O. F. ELDER, H. P. MAC DONNALD), soit aux ondes courtes (D. R. DREYFUS).

Pour la femme, la posologie sera la même que pour l'homme, mais, étant donnée la fréquence de la blennorrhagie chronique chez elle, il faudra traiter localement les lésions du col (érosions, ectropions), les œufs de Naboth sur lesquels la chimiothérapie n'agit pas et qui pourraient être des causes d'insuccès.

POSOLOGIE DU 1399. — Nous avons utilisé le 1399 dans les trois derniers cas que nous publions, aux doses de :

- |                                                       |  |
|-------------------------------------------------------|--|
| — 3 grammes par jour pendant 20 jours (observ. XIII), |  |
| — 3 — — — 14 jours (observ. XIV),                     |  |
| — 2 gr. 50 — — 14 jours, puis 1 gr. 50                |  |

par jour pendant 15 jours (observ. XV) avec association de grands lavages.

MM. PALAZZOLI et O. BOVET ont publié 77 cas traités par le 1399, selon 3 méthodes différentes; ils emploient :

1) le médicament seul à la dose de 3 grammes par jour; cette méthode paraît leur avoir donné de meilleurs résultats que le 1162 F. seul à cette dose. Cependant, les résultats seraient inférieurs à ceux obtenus avec les méthodes qui vont suivre.

C'est cette méthode que nous avons utilisée (observations XIII et XIV) dans deux cas d'urétrites. L'une gonococcique subaiguë, l'autre non gonococcique chronique, qui nous parurent guéries respectivement en 15 jours et trois semaines.

2) la médication, à la dose de 3 grammes par jour, associée aux lavages : par cette méthode, les auteurs auraient réalisé 14 guérisons et subi 6 échecs, sur 20 cas traités.

3) La médication, à la dose de 2 grammes par jour, associée aux lavages; cette méthode leur aurait donné les meilleurs résultats, avec 22 guérisons sur 26 cas traités, et d'autre part, elle offre l'avantage d'amener dans l'organisme une dose minime de 1399, donc beaucoup mieux tolérée.

De même, chez la femme, le 1399 aurait comme adjuvant du traitement local, une action aussi importante que le 1136 mais à dose moindre, et pour ce, moins toxique.

Parmi les expérimentations cliniques faites avec des dérivés autres que ceux que nous venons d'étudier, nous nous bornerons à signaler les résultats obtenus avec le D. B. 90.

Ce sont O. GRÜTZ et H. FELKE qui utilisent une série de dérivés étudiés par DOMAGK; le D. B. 87, le D. B. 32, mais surtout le D. B. 90 dont nous avons déjà parlé.

GRÜTZ publie une étude sur 36 cas de blennorrhagie, traités uniquement par ces corps, et sans soins locaux. Il obtient des guérisons après un à trois jours, quelquefois 4 à 5 jours de traitement.

Les doses qu'il utilise sont de :

0 gr. 50 trois fois par jour, le premier jour;

0 gr. 50, quatre fois par jour, à partir du 2<sup>e</sup> jour, jusqu'à un maximum de 10 grammes pour la totalité du traitement.

Il obtient sur ces 36 cas, 24 résultats certains, il subit 12 échecs dont 3 partiels, et 11 accidents consistant en vomissements, céphalée, et 7 éruptions dont quelques-unes fébriles.

Le D. B. 90 paraît donc très actif à faibles doses, mais en raison de sa toxicité, il a été abandonné.

## OBSERVATIONS

A l'Hôpital de St-Denis, nous avons expérimenté depuis 4 mois deux sulfamides : le 46 R. P. et le 1136 F. et une sulfone : le 1399 F. Nous indiquerons au cours des observations qui vont suivre, la posologie et les diverses réactions que nous avons observées sur nos malades vis-à-vis de cette thérapeutique.

### OBSERVATION I

L... P..., 31 ans.

En 1926, première blennorragie traitée pendant son service militaire, guérie en 4 mois.

Depuis mai 1937, il présente un écoulement traité par la gonacrine.

Le 22 novembre 1937 : pas de suintement, urines claires dans les deux verres. Nous préconisons l'épreuve de la bière, et de grands lavages au permanganate de potassium à 0 gr. 10 pour 1.000.

Le 26 novembre : urines claires dans les deux verres; nous avons pu prélever une goutte, qui, examinée, montre de nombreuses cellules, une association colibacille et entérocoque, mais il n'a pas été trouvé de gonocoque. Nous préconisons de grands lavages au permanganate à 0,15/1000.

Le 3 décembre : les urines sont claires dans les deux verres, mais une goutte persiste ; nous passons l'explorateur 17; pas de litrite; au toucher rectal, la prostate est normale.

Le 5 décembre, goutte persistante : urines louches dans le premier verre, claires dans le second; nous donnons le 46 R. P. à la dose de 1 gr. 50 par jour, pendant 8 jours.

Le 10 décembre : urines louches dans le premier verre, claires dans le second; continuation du traitement.

Le 13 décembre : les urines sont claires dans les deux verres, la goutte matinale a disparu, le canal est sec. Interruption du traitement.

Le 20 décembre : même état.

Les observations suivantes concernent des malades traités par le 1136 F :

## OBSERVATION II

B., H., 22 ans.

— Première blennorragie en 1935, traitée par les grands lavages au permanganate et le vaccin anti-gonococcique : guérie en 6 mois.

— Deuxième blennorragie en Janvier 1936, traitée également par les grands lavages et le vaccin, guérie en 3 mois.

— Troisième blennorragie, en octobre 1936, traitée par les grands lavages, une série de géniqués, des massages prostatovésico-séminaux; guérie en trois mois.

Présente le 6 décembre 1937 une quatrième blennorragie, datant de trois jours avec un écoulement très abondant. Les urines sont troubles dans les deux verres. Un examen de lame montre du gonocoque extra et intracellulaire; nous prescrivons le 1136, à la dose de 4 gr. 80 par jour, répartie en 4 prises de 4 comprimés à 0 gr. 30.

Le 7 décembre, les urines sont troubles dans les deux verres, mais l'écoulement est moins abondant; nous prescrivons 2 gr 40 par prise de 2 comprimés à 0 gr. 30, quatre fois par jour.

Le 8 décembre : urines louches dans le premier verre, claires dans le second. Continuation du traitement.

Le 9 décembre : urines claires dans les deux verres, avec quelques filaments dans le premier. — Continuation du traitement.

Le 10 décembre : urines claires dans les deux verres, quelques brûlures du canal à la miction.

Les 11, 12, 13 décembre : Urines claires dans les deux verres; canal sec; cessation de la médication.

Le 27 décembre, nous avons revu le malade : urines claires dans les deux verres; canal sec.

### OBSERVATION III

D... R..., 25 ans.

Première blennorrhagie datant de huit jours; écoulement, les urines sont troubles dans le premier verre, louches dans le second. Un examen de lame montre : gono-surtout extra-cellulaire.

A la date où nous avons examiné le malade, le 15 novembre nous prescrivons le 1136 à la dose de 4 grammes par jour, par prises 4 fois par jour de deux comprimés à 0 gr. 50, et cela pendant 8 jours.

Le 19 novembre : les urines sont à peine louches dans le premier verre, claires dans le second.

Le 22 novembre : l'écoulement a cessé, les urines sont claires dans les deux verres, nous prescrivons le 1136; à la dose de 3 gr. par jour en trois prises pendant huit jours.

Le 29 novembre, pas d'écoulement, le canal est sec; arrêt du traitement.

Revu le 5 et le 13 décembre, le malade nous a paru guéri.

### OBSERVATION IV

B... J..., 21 ans.

Présente le 25 Octobre une première blennorrhagie qui coule depuis 4 jours : écoulement abondant. Les urines sont

troubles dans les deux verres. Un examen de lame montre de nombreux gonocoques intra-cellulaires; nous préconisons les grands lavages au permanganate à 0,10 0/00.

Le 28 octobre, l'écoulement persiste, les urines sont troubles dans les deux verres. Nous continuons les grands lavages à 0,10 0/00.

Le 5 novembre : urines troubles dans les deux verres; nous préconisons le 1136 à la dose de 3 gr. par jour pendant huit jours, en association avec les grands lavages à 0,15 0/00.

Le 8 novembre : urines troubles dans le premier verre, claires dans le second.

Le 10 novembre : même état; les lavages sont interrompus le 11 novembre.

Le 12 novembre : les urines légèrement troubles dans le premier verre, sont claires dans le second. Nous prescrivons le 1136 à la dose de 3 gr. par jour, pendant huit jours et les grands lavages à 0,20 0/00.

Le 22 novembre, les urines à peine louches dans le premier verre sont claires dans le second; mais le malade est sans traitement depuis 9 jours.

Nous reprenons les grands lavages, mais le malade n'a pas été revu depuis.

## OBSERVATION V

L... J..., 25 ans.

Blennorragie initiale depuis 5 jours : écoulement abondant; les urines sont troubles dans les deux verres. Au microscope, gono surtout extra-cellulaire.

Le 25 Octobre, date à laquelle nous voyons le malade, nous prescrivons le 1136 à la dose de 3 gr. par jour.

Le 28 octobre, écoulement moins abondant, mais les urines sont troubles dans les deux verres; nous prescrivons le 1136 à la dose de 4 gr. par jour, pendant huit jours.

Le 5 novembre, les urines sont louches dans les deux verres, une goutte au méat. Nous continuons le 1136, qui est

très bien supporté, à la dose de 4 gr. par jour, pendant huit jours.

Le 8 novembre, le 12 novembre, nous continuons la médication.

Le 15 novembre : goutte, les urines sont louches dans les deux verres : nous arrêtons le traitement.

Le 19 novembre : les urines, à peine louches dans le premier verre, sont claires dans le second; nous préconisons les grands lavages au permanganate à 0,10 0/00.

Le 26 novembre, une goutte persiste, le matin; les urines sont claires dans les deux verres, avec quelques filaments dans le premier; nous continuons les lavages à 0,15/1000.

Le 5 décembre : même état, grands lavages à 0,20/1000.

Le 13 décembre; à peine une goutte le matin, les urines sont claires dans les deux verres; nous préconisons les grands lavages au nitrate d'argent.

Le 17 décembre : le canal est sec, la goutte du matin a disparu, les urines sont claires dans les deux verres.

Le 20 décembre : épreuve de la bière, aucun écoulement.

## OBSERVATION VI

R... R..., 34 ans.

Blennorragie initiale en 1927, traitée par les grands lavages et la gonacrine.

Seconde blennorragie en 1935, traitée par les grands lavages.

Nous voyons le malade le 10 septembre 1937 : il présente actuellement sa troisième blennorragie, avec un écoulement abondant depuis le 3 septembre. Les urines sont troubles dans les deux verres. A l'examen de la lame, nous trouvons des gonocoques extra et intra cellulaires. Nous préconisons les grands lavages au permanganate à 0,10/1000.

Le 10 septembre : les urines sont troubles dans les deux verres, l'écoulement est encore abondant; grands lavages à 0,12/1000.

Le 17 septembre : même état, lavages à 0,15/1000.

Le 24 septembre : l'écoulement est un peu moins abondant, mais le malade se plaint de brûlures à la fin de la miction, pollakiurie; les urines sont troubles dans les deux verres. Nous diagnostiquons une cystite, et instituons les grands lavages à 0,20/1000, et deux injections intra-veineuses de gonacrine : (5 cc. de solution à 2 %) par semaine.

Le premier octobre : le malade a mal supporté les 2 injections de gonacrine; il présente de l'asthénie, des vertiges. L'écoulement est moins abondant, les urines sont troubles dans les deux verres. Nous supprimons la gonacrine et préconisons le 1136, à la dose de 3 gr. par jour.

Le 4 octobre : l'écoulement est presque terminé; une goutte persiste : les urines sont louches dans le premier verre troubles dans le second. Nous continuons la médication.

Le 8 octobre : arrêt de l'écoulement, urines claires dans les deux verres. Nous continuons le 1136, à la dose de 3 gr. par jour.

Le 11 octobre : pas d'écoulement, le canal est sec, les urines claires dans les deux verres; le malade se plaint de vertiges, asthénie, gastralgies. La pâleur du visage contraste avec la cyanose des lèvres, des ongles, du gland, qui, sans être intense, n'en est pas moins remarquable. Nous ne trouvons pas d'albumine dans les urines. Arrêt du traitement.

Le 15 octobre : les signes d'intolérance ont disparu. Localement, le canal est sec, les urines sont claires dans les deux verres. Epreuve de la bière : normale.

## OBSERVATION VII

F... M..., 24 ans.

Le 5 novembre : écoulement verdâtre datant de 48 heures; à la pression du canal nous obtenons une goutte verte très abondante. Les urines sont troubles dans les deux verres. L'examen du pus montre de très nombreux gonocoques extra et intra-cellulaires. Nous instituons le traitement au 1136; 4 grammes par jour.

Le 8 novembre : l'écoulement se réduit à une goutte. Les urines troubles dans le premier verre, sont claires dans le second. Continuation du 1136 à 4 grammes par jour.

Le 12 novembre : même état, même traitement.

Le 15 novembre : goutte persistante, urines louches dans le premier verre, claires dans le second; nous donnons le 1136 à 3 grammes par jour.

Le 19 novembre : léger suintement du canal, les urines sont à peine louches dans le premier verre, claires dans le second. Nous arrêtons le 1136 et préconisons les grands lavages au permanganate à 0,10/1000.

Le 22 novembre : canal humide, urines claires avec filaments dans le premier verre; même traitement.

Le 29 novembre : canal sec, urines claires dans les 2 verres; épreuve de la bière.

Le 3 décembre : goutte, urines claires dans les 2 verres. A l'examen de la goutte, quelques polynucléaires, pas de gonocoques. Arrêt du traitement.

Le 5 décembre : nous revoyons le malade qui présente un léger écoulement; les urines sont troubles dans les deux verres : un examen de lame montre quelques rares gonocoques extra-cellulaires. Nous préconisons des injections intra-veineuses de gonacrine à raison de deux par semaine.

Le 7 décembre : la première injection de gonacrine a été mal supportée : asthénie. Arrêt de tout traitement.

Le 13 décembre : urines claires dans les deux verres, persistance d'une goutte matinale : grands lavages.

Le 17 décembre : canal sec, urines claires dans les deux verres. Interruption du traitement.

Le 20 décembre : canal sec, urines claires.

## OBSERVATION VIII

T... J..., 27 ans.

Le 24 septembre : le malade vient consulter pour un écoulement clair datant de 15 jours, survenu après un contact suspect. Les urines sont louches dans les deux verres, avec

nombreux filaments dans le premier : l'examen d'une lame montre de très nombreux éléments altérés, mais nous ne trouvons pas de gonocoques. Nous préconisons les grands lavages à l'oxycyanure.

Le premier octobre : urines louches avec filaments dans le premier verre, claires dans le second; même traitement.

Le 8 octobre : léger écoulement; urines louches avec filaments dans le premier verre, claires dans le second : nous interrompons les grands lavages et préconisons le 1136 à la dose de 3 grammes par jour.

Le 11 octobre : urines claires dans les deux verres, avec filaments dans le premier.

Le 15 octobre : canal sec, urines claires dans les deux verres. Continuation du traitement.

Le 18 octobre : canal sec, urines claires dans les deux verres; interruption du traitement.

Le 22 octobre : rien à signaler.

Le 25 octobre : épreuve de la bière, guérison.

## OBSERVATION IX

B... A..., 19 ans.

Le 26 novembre : blennorragie datant de 3 jours. Ecoulement peu abondant; urines troubles dans le premier verre, claires dans le second. Examen de la lame, gonocoques extra et intra-cellulaires.

Traitement : para-amino-phényl sulfamide à la dose de 4 gr. 80 en 4 prises pendant 2 jours, puis 3 gr. 60 en 4 prises pendant 3 jours, avec association de grands lavages au permanganate à 0,10/1000.

Le 29 novembre : canal humide, les urines sont claires, dans les deux verres; nous continuons le traitement ci-dessus.

Le 3 décembre : canal humide, urines claires; nous donnons le 1136 à la dose de 2 gr. 40 pendant 6 jours, associé aux grands lavages au permanganate à 0,15/1000.

Le 5 décembre : le malade n'a pas continué le traitement préconisé; il a interrompu le 4 décembre. Quelques signes d'intolérance, cyanose légère, traces d'albumine dans les urines; arrêt du traitement.

Le 10 décembre : canal sec, urines claires.

Le 13 décembre : même état.

Le 17 décembre : après un nouveau coït, le malade vient consulter pour une goutte matinale; les urines sont claires dans les deux verres; grands lavages à 0,15/1000 de perman-ganate.

Le 20 décembre : canal humide, urines louches dans le premier verre, claires dans le second; nous continuons les grands lavages.

#### OBSERVATION X

C... Th..., 20 ans.

Vient consulter le 18 octobre pour une blennorrhagie dant de 5 jours : écoulement très abondant, urines louches dans les deux verres; à l'examen de lame : gonocoques extra et intracellulaires très abondants. Nous préconisons le 1136 à la dose de 4 grammes par jour.

Le 22 octobre : l'écoulement est peu abondant, mais les urines sont louches dans les deux verres. Continuation du traitement.

Le 27 octobre : le malade a arrêté le 1136.

Le 28 octobre : goutte épaisse, urines troubles dans les deux verres; le malade reprend son traitement, très bien toléré, à la dose de 4 grammes par jour.

Le 5 novembre : goutte, les urines troubles dans le premier verre sont à peine louches dans le second; nous continuons le même traitement.

Le 8 novembre : goutte, urines troubles dans les deux verres. Le malade a suivi régulièrement son traitement depuis trois semaines, à la dose de 4 grammes de para-amino-phényl-sulfamide par jour, qu'il a très bien tolérée : aucun

signe d'intoxication; ni cyanose, ni céphalée, ni asthénie. Nous interrompons le 1136, et préconisons les grands lavages au permanganate à 0,10/1000.

Le 22 novembre : goutte, urines louches dans le premier verre, claires dans le second. Examen de lame : polynucléaires nombreux et altérés, pas de gonocoques. Nous continuons les grands lavages à 0,15/100.

Le 3 décembre : canal à peine humide, urines claires dans les deux verres; grands lavages à 0,20/1000.

Le 5 décembre : canal sec, urines claires.

Le 13 décembre : même état, épreuve de la bière : aucun écoulement.

## OBSERVATION XI

O... M...

Aurait eu, en 1934, une blennorragie irrégulièrement soignée par les grands lavages au permanganate et une série de béniqués.

Vient consulter le 19 juillet pour une goutte matinale gristâtre persistante. Les urines sont claires dans les deux verres avec quelques filaments dans le premier. A l'examen de la lame, nombreux leucocytes altérés, pas de gonocoques. Grands lavages au permanganate à 0,10/1000.

Le 26 juillet : explorateur 17 : pas de rétrécissement.

Du 26 juillet au 27 septembre, grands lavages, béniqués, et massages prostatovésicoseminaux ne parviennent pas à guérir cet écoulement qui, quoique peu abondant, n'en inquiète pas moins le malade.

Le premier octobre : il présente une cystite : urines troubles dans les deux verres.

Il est suivi jusqu'au 29 novembre, date à laquelle nous observons : une goutte, des urines troubles dans les deux verres. Une culture des urines donne le résultat suivant : leucocytes nombreux, cellules déciduales, cocci gram + du type staphylocoque et entérocoque.

Le 5 décembre : urines louches dans les deux verres; traitement : para-amino-phényl-sulfamide à la dose de 4 gr. 80 en 4 prises pendant deux jours, puis 3 gr. 60 par jour, pendant 3 jours.

Le 10 décembre : les urines sont claires dans les deux verres; le malade présente un herpès du gland; nous continuons le 1136 à 3 gr. par jour.

Le 13 décembre : urines claires dans les deux verres, canal sec. Arrêt du traitement.

Le 20 décembre : canal sec, urines claires.

## OBSERVATION XII

Mlle B... J., 24 ans.

Présente une blennorragie depuis Juin 1937, traitée par 6 injections de vaccin antigonococcique.

Le 3 décembre : présente quelques pertes jaunâtres. A l'examen, érosions du col utérin.

Examen d'une lame : gonocoque extra et intra-cellulaire.

Le 5 décembre : Nous prescrivons 4 gr. 80 de 1136 par jour, pendant deux jours, puis 3 gr. 60 par jour pendant 3 jours et 2 gr. 80 par jour pendant 18 jours.

Le 13 décembre : puis le 20 et le 27, nous avons suivi la malade qui n'a présenté aucun signe d'intolérance. L'écoulement est moins abondant, plus clair. Les érosions du col ne paraissent pas modifiées. Injections au permanganate.

## OBSERVATION XIII

M. F..., 39 ans.

Présente une blennorragie depuis 5 mois, qui n'a jamais été définitivement guérie, bien que traitée par les grands lavages au permanganate. Ecoulement peu abondant, urines troubles dans le premier verre, louches dans le second. A

l'examen d'une lame, nous trouvons de nombreux polynucléaires altérés, mais il n'y a pas de gonocoques.

Le 19 novembre, date à laquelle nous voyons le malade nous prescrivons le 1399, à la dose de 3 grammes par jour.

Le 22 novembre : le malade présente une goutte intermittente, avec brûlures à la miction. Nous continuons la même thérapeutique.

Le 10 décembre : canal humide, urines louches dans le premier verre, claires dans le second. Nous continuons la même thérapeutique, d'ailleurs très bien tolérée.

Le 13 décembre : le canal est sec, les urines claires dans les deux verres. Arrêt du traitement.

Le 20 décembre : canal sec, urines claires.

#### OBSERVATION XIV

P... A..., 24 ans.

A déjà eu en 1931 une première blennorragie traitée par des injections de permanganate; en 1933, une deuxième blennorragie traitée par la même méthode.

Le 29 novembre : il présente un écoulement depuis trois semaines, déjà traité, dit le malade, par une potion et des lavages au permanganate. L'écoulement est peu abondant, les urines troubles dans les deux verres. A l'examen d'une lame, nous trouvons des gonocoques peu abondants, extra et intracellulaires. Nous prescrivons le 1399 à la dose de 3 grammes par jour.

Le 6 décembre : une goutte le matin, urines troubles dans le premier verre, louches dans le second. Nous continuons le traitement.

Le 7 décembre : canal humide, urines louches dans le premier tube, claires dans le second. Même traitement.

Le 8 décembre : canal humide, urines claires dans les deux verres, avec quelques filaments dans le premier. Même traitement.

Le 9 décembre : canal sec, urines claires dans les deux verres.

Le 10 décembre : même état; le malade prendra encore deux grammes le 11, puis un gramme le 12.

Le 13 décembre : canal sec, urines claires.

Arrêt du traitement.

Epreuve bière et coït .

Le 17 décembre : canal sec, urines claires. En raison des blennorragies précédentes, nous faisons un examen de l'urètre du malade :

Béniqué 44; pas de littrite.

Explorateur 17 : pas de rétrécissement.

Au toucher : prostate et vésicules séminales normales.

#### OBSERVATION XV

L... G..., 33 ans.

A présenté en 1930 une blennorragie traitée par les grands lavages mais qui n'a jamais guéri définitivement.

Le 12 novembre : nous voyons le malade : il présente, depuis huit jours, un écoulement abondant survenu après un rapport suspect. Les urines sont troubles dans le premier verre, louches dans le second. A l'examen microscopique du pus, nous trouvons de nombreux gonocoques extra et intracellulaires. Traitement : nous associons le 1399 F à la dose de 2 gr. 50 par jour, avec les grands lavages au permanganate à 0,10/1000.

Le 19 novembre : goutte, ruines louches dans le premier verre, claires dans le second. Même traitement.

Le 22 novembre : canal humide, il n'y a plus de goutte, les urines sont claires dans les deux verres. Le 1399 étant bien toléré, nous continuons le même traitement.

Les lavages au permanganate sont faits avec une solution à 0,15/1000.

Le 26 novembre : même état, traitement 1399 F : 1 gr. 50 par jour.. Grands lavages à 0,15/1000.

Le 3 décembre : goutte matinale, urines claires dans les deux verres; examen de la goutte au microscope : quelques

polynucléaires, cellules desquamatives, pas de gonocoques. Nous supprimons le 1399 et continuons les grands lavages.

Le 13 décembre : la goutte persiste le matin. Les urines sont louches dans le premier verre, claires dans le second ; même traitement.

Le 20 décembre : canal humide, mais pas de goutte le matin. Urines claires. Grands lavages à 0,20/1000.

En conclusion, nous dirons que ces observations nous montrent :

*Avec le 46 R. P.* — Un cas d'urétrite non blennorragique traitée et guérie en huit jours par cette médication unique, à la dose de 1 gr. 50 par jour, alors que les grands lavages ne permettaient pas d'obtenir ce résultat.

*Avec le 1136.* — Dans notre deuxième observation, une quatrième infection blennorragique de l'urètre guérie en 6 jours avec une dose initiale de 4 gr. 80, suivie de 5 doses de 2 gr. 40.

Dans notre observation III : une blennorragie initiale datant de huit jours guérie en 14 jours par des doses de 4 grammes pendant 4 jours, puis 3 grammes pendant 10 jours, le 1136 étant très bien toléré par le malade.

OBSERVATION IV : une blennorragie initiale, traitée au début par les grands lavages a été nettement améliorée par l'adjonction aux lavages, pendant huit jours, de 1136 à la dose de 3 grammes par jour.

OBSERVATION V : une première atteinte blennorragique traitée par le 1136 uniquement, à la dose de 4 grammes par jour pendant 20 jours a été définitivement guérie par les grands lavages au bout de deux mois.

OBSERVATION VI : Une troisième urétrite blennorragique avec cystite, a été guérie, après échec des grands lavages et de la gonacrine, par le 1136 à la dose de 3 grammes pendant 10 jours, mais le malade a présenté à la fin de son traitement quelques signes d'intolérance qui disparurent rapidement. Il faut signaler, par ailleurs, qu'il ne put supporter les injections intra-veineuses de gonacrine.

OBSERVATION VII : une première urétrite blennorragique datant de 48 heures est traitée pendant 14 jours par le 1136, aux dose de 4 grammes pendant 10 jours et 3 grammes pendant 3 jours, mais après ce traitement il reste encore un louche dans le premier verre d'urines. Et, pour libérer définitivement le malade de cette urétrite, où l'on ne trouve plus de gonocoques, nous avons utilisé les grands lavages au permanganate; mais, deux jours après l'arrêt du traitement, le malade fait une rechute, guérie cette fois, par les grands lavages après échec de la gonacrine.

OBSERVATION VIII : une urétrite non blennorragique guérie en 10 jours par le 1136 à la dose de 3 grammes par jour.

OBSERVATION IX : blennorrhagie aiguë traitée par le 1136 aux doses de 4 gr. 80, pendant deux jours, puis 3 gr. 60 pendant 8 jours avec association de grands lavages présente au dixième jour et malgré une absorption irrégulière du traitement, quelques incidents : cyanose et albuminurie légère et transitoire, cependant que l'urétrite guérit rapidement.

Après un nouveau coït, le malade fait une petite rechute rapidement guérie par les lavages.

OBSERVATION X : blennorrhagie datant de 5 jours, traitée par le 1136, à la dose de 4 grammes par jour pendant 20 jours. Malgré ce traitement, irrégulièrement suivi, la guérison n'a pu être complète, et ce n'est qu'un mois après que les grands lavages sont parvenus à faire disparaître l'urétrite.

OBSERVATION XI : urétrite et cystite non gonococciques guéries en huit jours par le 1136 aux doses de 4 gr. 80 pendant deux jours et 3 grammes pendant 3 jours.

OBSERVATION XII : blennorrhagie chronique, chez une jeune femme, avec érosions cervicales, améliorée par 20 jours de traitement avec le 1136, aux doses de 4 gr. 80 pendant deux jours, 3 gr. 60 pendant 3 jours, et 2 gr. 40 pendant 10 jours.

*Avec le 1399 :*

OBSERVATION XIII : Urétrite non gonococcique, guérie en trois semaines par le 1399, à la dose de 3 gr. par jour, bien tolérée.

OBSERVATION XIV : guérison en 14 jours d'une urétrite gonococcique par le 1399, à la dose de 3 gr. par jour pendant 12 jours, puis 2 gr. et un gramme les deux derniers jours.

OBSERVATION XV : troisième urétrite blennorragique, datant de huit jours, traitée par le 1399 associé aux grands lavages. Le 1399 est prescrit aux doses de 2 gr. 50 pendant 14 jours, puis 1 gr. 50 pendant 15 jours. Après trois semaines de traitement, le gonocoque a disparu, mais l'écoulement n'est pas encore complètement terminé.

A la suite de ces observations, nous nous permettons d'ajouter le résultat très intéressant que nous sommes entrain d'obtenir dans le cas suivant :

G... R... 20 ans.

A eu il y a quinze jours un rapport suspect.

Écoulement abondant datant de quarante huit heures, s'accompagnant d'une conjonctivite purulente totale, de l'œil droit, avec gros écoulement. A l'examen microscopique le 7-1-1938, nous trouvons :

Dans le pus prélevé au niveau de l'œil : Polynucléaires abondants, nombreux gonocoques, surtout intracellulaires.

Dans le pus prélevé au niveau de l'urètre : polynucléaires très abondants, nombreux gonocoques, surtout intracellulaires.

Nous préconisons l'association de la chimiothérapie sous forme de 1399 F. à la dose de 2 gr. 50 par jour, et du traitement local : grands lavages au permanganate à 0.10/1000, et au niveau de l'œil, instillation d'une solution d'argyrol à 1 %.

Le 8-1-38, l'écoulement a diminué tant au niveau de l'œil que de l'urètre. Sur un frottis urétral, nous observons :

— Eléments cytologiques presque complètement lysés, réduits à l'état de débris et d'ombres; quelques polynucléaires sains seulement et des cellules de desquamation.

— Présence de gonocoques moins abondants que le 7 janvier et presque exclusivement extra-cellulaires.

Le 9-1-38, conjonctivite très améliorée; examen de lame : polynucléaires, assez nombreuses cellules urétrales, présence de diplocoques de Neisser libres, assez peu abondants, nombreux diplocoques réniformes, Gram-positifs (pseudo-gonocoques d'Axenfeld).

Le 10-1-38, l'écoulement conjonctival a cessé, l'œil est d'aspect normal, la conjonctive un peu injectée à sa partie externe. L'écoulement urétral a cessé également, il est impossible de faire un prélèvement. Les urines sont claires dans les deux verres. Nous continuons le traitement.

## CONCLUSIONS

Les essais de thérapeutique chimique de la blennorrhagie avaient fait un grand progrès avec l'utilisation des dérivés de l'acridine par voie endo-veineuse.

Ils viennent de faire un nouveau pas grâce à la découverte récente :

- du para-amino-phényl-sulfamide ou 1162 F. et de ses dérivés;

- de corps présentant une formule différente, mais une action parallèle.

- Ces corps ont donné de très bons résultats dans le traitement de l'infection expérimentale chez l'animal.

- Cliniquement, leur action semble certaine et réduit considérablement la durée du traitement, et la fréquence des complications de la blennorrhagie.

Toutefois, des accidents d'intolérance ont été observés : les plus fréquents sont bénins et passagers, et cèdent à l'interruption du traitement; mais quelques accidents graves ont pu être rattachés à cette médication.

La posologie de ces corps semble encore difficile à fixer actuellement : leur administration, per os, est très simple et très efficace.

La méthode de choix pour le traitement de la blennorrhagie consisterait à les employer seuls; mais cette méthode exige pour obtenir une guérison rapide, l'administration de doses élevées, avec lesquelles les accidents d'intolérance sont plus fréquents. Elle sera donc réservée pour les cas où le traitement local est impossible.

La méthode qui nous a paru donner les meilleurs résultats, avec un minimum d'incidents, consiste en l'association du traitement local et de la chimiothérapie à doses moyennes; cette méthode a l'avantage de permettre au praticien la surveillance quotidienne de son malade et il pourra ainsi interrompre la médication au premier signe d'intolérance.

Cette chimiothérapie nouvelle est loin d'être épuisée; des combinaisons voisines sont à l'étude qui, avec la même efficacité que les corps précédents, permettraient d'éviter les incidents d'intolérance que nous avons signalés.

D'ailleurs, à ces signes d'intolérance il faut opposer les résultats rapides et probants obtenus par nombre de praticiens, et qui paraissent motiver l'importance que ces corps ont prise dans notre thérapeutique moderne.

*Vu : Le Président de la Thèse,*  
GOUGEROT.

*Vu : Le Doyen,*  
M. TIFFENEAU.

Vu et Permis d'Imprimer :

*Le Recteur de l'Académie de Paris,*  
G. ROUSSY.

## BIBLIOGRAPHIE

### 1. — LA CHIMIOTHÉRAPIE DE LA BLENNORRAGIE AVANT LES COMPOSÉS DE LA SULFAMIDE.

BARBELLION. — *Journal d'Urologie*. Mars 1930.

CLARU et LEBCEUF. — Les injections intra-veineuses de chlorhydrate de diamino-méthyl acridine dans le traitement de la blennorragie. *Annales des Maladies vénériennes*, 1926.

DUHOT. — *Revue belge d'Urologie et de Dermatologie*, N° 3, Novembre 1912.

— Traitement de la blennorragie. *Le Scalpel*, 20 mars 1926.

JAUSION et DIOT. — Acridinothérapie dans les affections gonococcique. *Presse Médicale*, 26 juin 1926.

JAUSION et VAUCEL. — Nouvelles recherches sur la chimiothérapie intra-veineuse de la gonococcie. *Presse Médicale*, 13 février 1926.

JAUSION, PECKER et LENÈGRE. — Une nouvelle formule de chimiothérapie antigonococcique : le mélange gonacrine, bleu de méthylène et pyridine. *Bulletin de la Société de Dermatologie et Syphiligraphie*, N° 4, Avril 1928.

### 2. — EXPÉRIMENTATION.

BLISS et LONG. — Activation de la solution de Prontosil in vitro par réduction avec le chlorhydrate de cystéine. *Bull. John Hopkings Hosp.* Février 1937.

BOVET (D.). — Recherches expérimentales dans le domaine de la chimiothérapie des affections bactériennes. *Schw. Med. Woch.*, 67, Janvier 1937.

- BRANHAM et ROSENTHAL. — Etude comparative des composés sulfamidés dans les infections expérimentales par le pneumocoque, le streptocoque et le méningocoque. *Public Health Report*, Mai 1937.
- BUTTLE, STEPHENSON, SMITH, DEWING et FOSTER. — Traitement des infections streptococciques par : 4' Diamino-phénylsulfone. *Lancet*, 5 juin 1937.
- DOMAGK (G.). — Contribution à l'étude des affections bactériennes. *Deutsche Med. Woch.*, 7 février 1935.
- Recherches sur l'action chimiothérapique des combinaisons sulfamidées dans les infections bactériennes. *Klin. Woch.*, N° 41, 9 octobre 1937.
- BUTTLE, GRAY, STEPHENSON. — Le traitement de la méningococcémie expérimentale chez les souris, par le para-amino-phényl-sulfamide. *Lancet*, 6 juin 1936.
- FOURNEAU (M.) et Mme TREFOUEL, NITTI et BOVET. — Action du para-amino-sulfamide sur les moisissures. *Presse Médicale*, 18 juillet 1936.
- Action antistreptococcique des dérivés sulfurés organiques. *C. R. Hebd. des Séances de l'Académie des Sciences*, N° 23, 7 juin 1937.
- Chimiothérapie de l'infection pneumococcique par la di (p. acétylaminophényl) sulfone (1339 F). *C. R. Hebd. des Séances de l'Académie des Sciences*, N° 4, 26 juillet 1937.
- Rapport entre la constitution chimique et l'activité thérapeutique anti-microbienne des dérivés organiques du soufre : Phénylsulfamides, diphénylsulfamides, diphénylsulfones. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, N° 168. Séance du 5 octobre 1937.
- FÜLLER (A. T.). — La para-aminobenzènesulfamide est-elle l'agent actif de la thérapeutique par le Prontosil. *The Lancet*, 23 janvier 1937.
- HALPERN et MAYER. — Toxicité expérimentale comparée de quelques substances antistreptococciques. *Presse Médicale*, N° 40, 19 mai 1937.
- LEVADITI (C.) et VAISMANN (A.). — La toxi-infection gonococ-

- cique expérimentale et son traitement chimiothérapique. *Presse médicale*, N° 78, 29 septembre 1937.
- La toxi-infection gonococcique expérimentale et son traitement chimiothérapique. *Société de Dermatologie et Syphiligraphie*, 5 novembre 1937.
- MARSCHALL, EMERSON, CUTTING. — Para-amino-benzène-sulfamide : absorption et élimination. Méthode de détermination dans le sang et dans l'urine. *The Journal of the American Medical Association*, 20 mars 1937.
- MAYER (R. L.). — Recherches sur le mécanisme de l'action anti-streptococcique de l'amino-benzène sulfamide et de ses dérivés. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, N° 24. Séance du 22 juin 1937.
- Recherches sur le mécanisme de l'action anti-streptococcique des phénylamines sulfamidées. *Biologie Médicale supplément* 1937.
- RAPPORT DU CONSEIL DE PHARMACIE ET DE CHIMIE. — La sulfamide et les composés apparentés. *The J. A. M. A.*, volume 108, N° 22. 29 mai 1937; volume 109, N° 5, 31 juillet 1937.
- J. et MME TREFOUEL, F. NITTI, D. BOVET. — Activité du para-amino-phényl-sulfamide sur les infections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin. *Société de Biologie*, 23 novembre 1935.

#### CLINIQUE.

- BALLENGER (E. G.), ELDER (R. F.), MAC DONALD (H. P.). — Sulfanilamide et thermothérapie dans les infections par le gonocoque. *J. A. M. A.*, 109, 25 septembre 1937.
- BENDA, (R.) PALAZZOLI (M.). — Précisions sur les doses thérapeutiques de l'un des nouveaux composés de la sulfamide. *Bulletin et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 8 novembre 1937.
- BOCAGE (A.) et MOTZ (Ch.). — Société de dermato-syphiligraphie. Discussion du 4 novembre 1937.

- BRULÉ et HILLEMAND. — Trois cas de rhumatisme gonococcique traités par le 1136. *Presse Médicale*, N° 100, 1937.
- COKKINIS (A. J.). — Traitement de la gonorrhée par la sulfanilamide : technique, effets toxiques, premiers résultats dans 250 cas. *Brit. Méd. Journal*, 6 novembre 1937.
- DEES (J. E.) et COLSTON (J. A. C.). — La sulfanilamide dans les infections gonococciques. *The Journal Am. Méd. Ass.*, 29 mai 1937.
- DREYFUS (R.). — Traitement de la blennorrhagie par les ondes courtes. *Presse Méd.*, N° 99, 1937.
- DÜREL (P.). — Action du 1162 F dans la blennorrhagie. *Annales des Maladies Vénériennes*, Août 1937.
- Chimiothérapie de la blennorrhagie. *Presse Médicale*, N° 99, 1937.
- *Bulletin de V. Dermato*, Novembre 1937.
- Aperçu d'ensemble sur les récents antistreptococciques de synthèse. *Société de Médecine, Limoges*, 8 janvier 1937.
- ERSKINE (D.), JOHNSON (A. G.) LLOYD (V. E.). — La sulfanilamide dans le traitement des infections gonococciques. *Brit. Méd. J.*, 18 septembre 1937.
- FELKE (H.). — La chimiothérapie de la blennorrhagie.
- FERNET (P.) et DUREL (P.). — Recherches sur la chimiothérapie de la blennorrhagie féminine.
- GIRARD (R.), DUREL (P.), GALLIX (L.). — Action du para-amino-phénylsulfamide donné par voie exclusivement buccale, dans la blennorrhagie masculine et féminine. *Bull. Méd.*, N° 40, 2 octobre 1937.
- LINSER. — Traitement de la blennorrhagie par le Prontosil. *Méd. Klin.*, N° 33, 1936.
- MILIAN (M.). — Société de dermato-syphiligraphie. *Discussion* du 4 novembre 1937.
- MORTON WHITBY. — Le sulfanilamide dans les infections blennorragiques. *Brit. Méd. J.*, 30 octobre 1937.
- O'HAULON (O. J.). — Le sulfanilamide dans les infections blennorragiques. *Brit. Méd. J.*, 30 octobre 1937.

- ORR (H.). — La sulfamide dans le traitement de la gonorrhée. *The Can. Med. Assoc.* Volume 37, N° 4, Octobre 1937.
- PALAZZOLI et BOVET (D.). — Action de la di-para-acétylamino-phényl-sulfone dans les urétrites gonococciques aiguës et chroniques. *Soc. de Dermato-Syphiligraphie*, 4 novembre 1937.
- PECKER (A.). — *Société de dermato-syphiligraphie*. Discussion du 4 novembre 1937.
- ROPER (R.). — La sulfanilamide dans le traitement de la blennorrhagie. *Lancet*, 13 novembre 1937.
- REUTER (F. A.). — L'utilisation de la sulfanilamide dans le traitement de la blennorrhagie. *Med. Annals of the District of Columbia*, vol. 6, N° 5, Mai 1937.
- RUSSEL D. HEROLD. — Traitement des infections de l'appareil urinaire par la sulfamide. *The Proceed. of the Institute of Medicine of Chicago*, vol. II., N° 15, 15 juin 1937.
- Traitement de la blennorrhagie et des autres infections de l'appareil urinaire par la sulfanilamide. *The Urologic and Cutaneous Review*, Chicago, Juillet 1937.
- SÉZARY (M.). — *Société de dermato-syphiligraphie*. Discussion du 4 novembre 1937.
- TANT (E.). — Le traitement de la blennorrhagie par la para-aminophénylsulfamide. *Bruxelles Méd.* Octobre 1937.
- WEINGARTEN (H.) (du service d'Urologie de l'Hôpital François-Joseph, à Vienne). — Nouveaux procédés du traitement des affections inflammatoires aiguës de la vessie.
- WEISER (A.). — Le Prontosil dans les infections des voies urinaires. *Méd. Klin.*, N° 20, 1937.

#### TOLÉRANCE.

- ARCHER (H. E.), DISCOMBE (G.). — Sulfhémoglobinémie. Ses causes, sa prévention. Références spéciales au traitement par la sulfamide. *Lancet*, 21 août 1937.
- BUCY (P. C.). — Névrite optique toxique après sulfanilamide. *J. A. M. A.*, 25 septembre 1937.
- DAYIDOWICZ (M.). — Un cas de méthémoglobinémie au cours

- du traitement par l'antistreptine. *Warszackie Cezospismi Lekarskie*, 1937.
- FRANCK (L. J.). — Dermatose due au sulfanilamide. *J. A. M. A.* 25 septembre 1937.
- GLEY (P.). — Action sur le sang des dérivés de l'aniline (par absorption simultanée du soufre et du 1136). *Bulletin Ac. Méd.*, 23 novembre 1937.
- GOODMANN (M.-H.) et LÉVY (C.-S.). — Eruption au cours de l'administration de sulfanilamide. *J. A. M. A.*, 25 septembre 1937.
- HAGEMANN (P.-O.) et BLAKE (E.-G.). — Réaction fébrile spécifique au sulfanilamide. *J. A. M. A.*, 28 août 1937.
- HUMPHREY (G.-P.). — Idiosyncrasie au Prontosil blanc. *Brit. Méd. Journal*, 2 octobre 1937).
- JENNINGS (G.-H.), SOUTHWELL-SANDEE (G.). — Anémie et agranulocytose dans le traitement par le sulfanilamide. *Lancet*, 16 octobre 1937).
- KOHN (S.-E.). — Anémie au cours du traitement par le sulfanilamide. *J. A. M. A.*, 25 septembre 1937.
- LÉVY (G.). — Société de dermato-syphiligraphie. Discussion du 4 novembre 1937.
- MENVILLE (G.-J.) et ARCHINARD (J.-J.). — Eruptions cutanées chez les malades ayant reçu du sulfanilamide. *J. A. M. A.*, 25 septembre 1937).
- MODEL (A.). — Agranulocytose et para-amino-benzène-sulfamide. *Lettre au rédacteur en chef du Brit. Méd. Journal*, 7 août 1937.
- MONTESALVIN. — Hypersensibilité au sulfamide. *J. A. M. A.*, 25 septembre 1937.
- NETLE (P.). — Agranulocytose. *New. Eng. Méd. J.*, N° 216, 1937).
- NEUYMAN et SHARLIT (H.). — La sulfanilamide agent photosensibilisateur de la peau. *J. A. M. A.*, 25 septembre 1937.
- PATON et EATON. — Sulphémoglobulinémie et méthémoglobulinémie consécutives à l'administration de para-amino-benzène-sulfonamide. *The Lancet*, 15 mai 1937.

SCHONBERG (J.-L.). — Eruptions purpuriques et scarlatini-  
formes survenues après le sulfanilamide. *J. A. M. A.*, 25  
septembre 1937.

YOUNG (C.-J.). — Agranulocytose et para-amino-benzène-sul-  
fonamide. *Brit. méd. Journ.*, 4 juillet 1937.





